

Sur les signaux électrophysiologiques : réflexion et quelques perspectives ouvertes

L. Senhadji, A.I. Hernandez, F. Wendling, G. Carrault

Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image INSERM, Université de Rennes 1, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex France.

Résumé- Nous disposons de signaux physiologiques riches en information sur les objets observés. Lorsque leur association est possible, ils peuvent renseigner différentes facettes du fonctionnement d'une entité structurelle, d'un organe ou encore d'un système. L'exploitation des informations qu'ils véhiculent en lien avec les données cliniques à des finalités diagnostiques et thérapeutique, mais aussi pour améliorer l'état des connaissances dans les champs disciplinaires concernés, demande de fédérer des équipes de recherche autour de projet intégrant d'emblée les dimensions méthodologiques, cliniques et technologiques.

Abstract- *Physiological signals carry rich information on biological systems. When their association is possible, it brings useful information regarding the functioning of a structural entity, an organ or of a system. Exploitation of information which they convey, in relationship with the clinical data, for diagnosis and therapeutic purposes, but also to improve the knowledge in the involved disciplinary fields, needs to get together research teams for developing projects meeting at once methodological, clinical and technological dimensions.*

1. Éléments sur les signaux physiologiques

Les signaux électrophysiologiques sont de nature diverse mais leur genèse est cependant toujours sous-tendue par des mécanismes physico-chimiques complexes. Ils permettent d'accéder aux propriétés fonctionnelles de cellules, de structures, d'organes ou d'ensembles anatomiques. Leur production peut être continue, contrôlée-modulée ou non, ou intermittente (évoquée) en réponse à des stimulations. Leur nature électrique et les propriétés de conduction des tissus permettent d'envisager des dispositifs, dont les principes physiques à première vue sont simples, pour les révéler. Ils s'appuient sur des capteurs dont les dimensions et la distribution spatiale sont déterminantes. Prenons l'exemple de l'électroencéphalographie (EEG). Les électrodes (de l'ordre du cm^2), disposées à la surface du scalp, recueillent des signaux composites résultant de l'activité cérébrale (principalement des structures néocorticales), musculaires et des mouvements oculaires. Réparties le long d'une aiguille d'une dizaine de centimètres, (de l'ordre de 0,8 mm de diamètre) implantée dans le cerveau (SEEG : Stéréo-électroencéphalographie), elles permettent d'enregistrer les activités de populations de neurones situées dans des structures cérébrales profondes. Dans le premier cas, seule une partie du signal est issue de l'organe observé, le reste provient d'activités électriques indépendantes induites par d'autres « sources ». Dans le deuxième cas, ces interférences sont atténuées et des zones plus réduites et mieux circonscrites sont scrutées. Dans les deux cas, des perturbations dues au système d'acquisition peuvent s'ajouter à l'observation. Les capteurs façonnent donc le contenu des signaux et l'évolution de leurs caractéristiques physiques sous l'effet des modalités de mesure (dérives, dépôts, ...) conditionne la qualité de l'information véhiculée.

L'information « utile » que recèle un signal électrophysiologique peut être liée à sa morphologie, à sa dynamique quasi stable ou lentement évolutive, à l'apparition de ruptures brutales ou de transitoires mais aussi aux chronologies de ces événements. En électrocardiographie (ECG) par exemple, l'élargissement du complexe QRS ou son dédoublement ou encore la présence d'une onde P non suivie d'un QRS, sont des marqueurs de

troubles de conduction électrique. Lors d'un test d'effort, l'élévation du segment ST est révélatrice d'une ischémie myocardique [1] et le degré de variation de la fréquence cardiaque à la demande de l'organisme en oxygène est un indicateur de l'état du système de régulation de l'activité cardiovasculaire (le système nerveux autonome) qui peut être utilisé comme un outil prédictif de mort subite cardiaque [2]. Les informations à chercher dans le signal sont donc intimement liées aux questions cliniques posées. Les conditions de l'examen et le type d'exploration envisagée déterminent l'information qu'il sera possible de trouver.

Les signaux électriques ne sont pas les seuls moyens d'observation disponibles. D'autres types de signaux biomédicaux, originaires d'une variété de sources (autre qu'électrique ou électromagnétique), peuvent être considérés. Par exemple, les signaux de bio-impédance comme la cardiographie d'impédance (ICG) exploitée en lien avec l'ECG notamment pour estimer, de manière non sanglante, le volume d'éjection systolique ou encore le temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET). Les signaux bio-acoustiques, produits par les muscles, les articulations, les turbulences sanguines ou les valves, peuvent aussi être mis à contribution pour des finalités diagnostiques ou thérapeutiques. La phonocardiographie (PCG) en est certainement l'exemple le plus ancien et le plus connu. Ce signal, recueilli par un microphone ou un accéléromètre, est constitué de deux sons principaux S1 et S2. Ils sont impulsifs et corrélés à l'électromécanique cardiaque. Si les origines du deuxième son cardiaque sont parfaitement établies et que ses composantes sont exploitées à des fins d'estimation non traumatisante de la pression artérielle pulmonaire [3], la genèse du premier son cardiaque est encore à ce jour l'objet de recherches où principalement deux théories, l'une valvulaire et l'autre cardiohémiq, se confrontent [4].

Nous disposons de signaux physiologiques riches en information sur les objets observés. Lorsque leur association est possible, ils peuvent renseigner différentes facettes du fonctionnement d'une entité structurelle, d'un organe ou encore d'un système. Leur interprétation, par exemple pour l'aide au diagnostic, est multifactorielle et de ce fait, elle n'est pas aisée : la normalité, pour une modalité donnée, varie d'un sujet à un autre en fonction de l'âge, l'historique,

... et pour un même individu, elle est dépendante du type et du protocole d'examen (repos, stress physique, stimulations, ...). Quant aux pathologies, leurs caractéristiques, sont en plus liées à leurs stades d'évolution, les traitements médicamenteux connexes, ... Dans tous les cas, bruits et artéfacts sont des sources supplémentaires d'erreurs d'interprétation.

2. Une approche « basée données » des questions posées

Dès lors que les objets considérés génèrent des signaux mesurables, il est naturel d'envisager des méthodes de traitement de l'information pour répondre à des besoins d'identification, d'extraction et d'analyse des marqueurs caractéristiques de leurs (modes de) fonctionnements. Schématiquement, en prenant en compte les informations *a priori* liés au contexte et à l'environnement d'un examen donné, la démarche qui consiste à i) considérer un sous ensemble de signaux, ii) extraire des descripteurs porteurs d'information, c) déduire un diagnostic, est limitée si elle n'intègre pas plus largement l'ensemble des observations disponibles.

Cette approche, pilotée par les questions et problèmes cliniques sous-jacents, aura l'avantage de s'inscrire dans une réalité de terrain et d'être en phase avec la logique des praticiens. Mais le risque est grand de se trouver tributaire de recherches ayant des dynamiques et des finalités propres. Un pilotage basé sur les méthodes garantit une maîtrise des cadres théoriques et des limites des approches proposées mais n'assure pas pour autant l'adéquation des solutions algorithmiques avec les contraintes pratiques de leur mise en œuvre.

Pour aboutir à des résultats exploitables, la conduite de cette démarche doit associer rigueur méthodologique et connaissances physiologiques et cliniques. Elle requiert un partenariat durable entre équipes de recherche scientifique et médicale pour une réelle imprégnation du savoir de l'autre et l'accroissement des connaissances mutuelles. Elle doit aussi intégrer la dimension technologique puisque ses mutations sont susceptibles de faire évoluer significativement la manière dont les problèmes se posent et d'ouvrir de nouvelles voies de recherche et d'exploration. Dans un tel environnement, où méthodologie et expérimentation se nourrissent l'un de l'autre, une prise directe avec les signaux, ou plus généralement, les observations, peut conduire à l'élaboration d'algorithmes et de méthodes appropriées à des besoins diagnostiques ou thérapeutiques. Cette démarche, essentiellement basée sur les données et les méthodes, a été une des toutes premières à être mise en œuvre.

2.1 Exemples

L'analyse par ordinateur du signal ECG s'est focalisée sur la surveillance des arythmies depuis le début des années 70. Les systèmes proposés ont abordé des problèmes relevant du filtrage, de la détection et de la classification et les réponses apportées ont été d'abord de type hardware puis ont évolué vers des solutions logicielles et actuellement vers des dispositifs embarqués intégrant des microcontrôleurs et des microprocesseurs. Ces évolutions technologiques ont permis

la mise sur le marché de moniteurs dédiés pour de nombreuses applications. Celles-ci comprennent, par exemple pour le volet diagnostic, les systèmes pour l'interprétation de l'ECG standard, la surveillance en Unité de Soins Intensifs (USI), l'ECG ambulatoire et les dispositifs implantables pour la stimulation et/ou la défibrillation qui allient à la fois diagnostic et thérapie.

La multitude des technologies et des usages de l'ECG ne doit cependant pas occulter les questions encore difficiles à résoudre [5].

Dans le domaine de la prise de décision sur la présence ou non des ondes élémentaires constituant le signal, la détection de l'onde P est encore aujourd'hui un problème ouvert. La difficulté provient de sa faible amplitude et de la grande variabilité de sa morphologie. La détection de l'onde P, à partir de l'électrocardiogramme de surface, est généralement menée suivant l'une des deux stratégies suivantes :

- Recherche dans une fenêtre : cette approche s'appuie sur les liens de causalité reliant les activités auriculaire et ventriculaire. La dépolarisation ventriculaire suit en effet la dépolarisation auriculaire et donc un complexe QRS est toujours précédé par une onde P. La détection de l'onde P passe alors par la détection du complexe QRS et par la recherche de l'onde P dans une fenêtre temporelle située avant l'instant d'apparition du QRS. Si cette approche conduit à des résultats intéressants dans le cas d'un rythme normal, elle se révèle inadaptée lorsque l'hypothèse de causalité entre les événements P et QRS dans le signal ECG n'est plus vérifiée. De ce fait, son intérêt est limité pour traiter des signaux ECG présentant des arythmies cardiaques avec des ondes P et/ou des battements isolés.

- Annulation de l'intervalle QRS-T : ces méthodes sont basées sur l'annulation de l'intervalle QRS-T. Elles sont une alternative aux approches précédentes pour faciliter la détection de l'onde P même dans le cas de troubles du rythme cardiaque accompagnés d'une dissociation auriculo-ventriculaire. Elles reposent sur i) la localisation et l'annulation de l'intervalle QRS-T et ii) l'analyse statistique du résidu avec comme objectif la détection des ondes P même celles non associées à des complexes QRS. La procédure d'annulation peut être directe ou adaptative. La procédure directe remplace l'intervalle QRS-T par des zéros. Il en résulte la perte de toutes les ondes P superposées à l'intervalle QRS-T. Les méthodes adaptatives cherchent à atténuer progressivement le complexe QRS. Une étude comparative des approches proposées montre que les méthodes adaptatives permettent une meilleure annulation de l'intervalle QRS-T, ce qui généralement garantit de bonnes performances pour la détection de l'onde P [6]. Cependant, toutes ces méthodes restent sensibles aux non stationnarités de l'ECG et particulièrement aux changements de battement à battement des complexes QRS. Une technique d'annulation adaptative multirésolution de l'intervalle QRS-T, récemment mise au point au laboratoire, permet de répondre partiellement à ce problème [7].

Le problème de l'interprétation automatique du rythme cardiaque a sa dynamique propre de recherche. Il couvre un champ très large allant de l'estimation de la fréquence cardiaque à la question encore ouverte de la reconnaissance automatique de séquences ou de chroniques qui signent une

arythmie. Le traitement du signal ne joue pas un rôle central dans les méthodes déployées pour aborder les aspects les plus complexes de cette problématique. Elles relèvent plutôt du champ de la reconnaissance de formes avec des techniques de décomposition syntaxique [8], de modélisation par chaînes de Markov cachées [9], de réseaux de neurones [10] et aussi des méthodes issues de l'intelligence artificielle [11]. Mais les avancées enregistrées dans le traitement du signal ECG permettent d'améliorer les performances des systèmes d'interprétation et contribuent ainsi à leur ouvrir la voie vers une mise en œuvre sur le terrain clinique.

Le monitoring du signal EEG a très tôt fait l'objet de recherches et de développements technologiques. En unité d'épileptologie clinique, comme dans le contexte des USI, les observations sont acquises sur des longues durées (plusieurs jours), mais avec un nombre de capteurs beaucoup plus important (de 19 à 128). Les évolutions technologiques des systèmes de monitoring de l'EEG ont suivi des trajectoires similaires à celles de l'ECG. En plus des problèmes génériques de filtrage, de détection, de reconnaissance et de classification, la formulation de certaines questions cliniques spécifiques fait apparaître des besoins méthodologiques, là aussi aux frontières de différents champs disciplinaires, en termes d'identification et de caractérisation, à la fois spatiale, temporelle et fréquentielle, des relations entre signaux (couplages statistiques, retards multiples, synchronisation, lien de causalité, dépendances non-linéaires, ...).

L'activité électrique cérébrale des patients épileptiques se caractérise, en dehors des crises, par des décharges neuronales synchrones transitoires. Elles se traduisent sur les capteurs SEEG par l'apparition de signaux impulsifs transitoires dit d'événements paroxystiques intercritiques (EPIC). L'analyse visuelle des enregistrements d'un très grand nombre de malades, suggère que les EPIC sont organisés spatio-temporellement et qu'ils pourraient signer, au moins partiellement, l'activité du réseau épileptogène en dehors des crises. Ce type d'observation est capital dans la mesure où l'analyse des EPIC pourrait s'articuler avec celle des crises, l'ensemble permettant d'affiner la compréhension de l'organisation de la zone épileptogène et donc de mieux guider la stratégie thérapeutique. Plusieurs études publiées ces dix années montrent qualitativement et souvent sur des jeux de données relativement modestes, que les EPIC peuvent s'organiser temporellement et spatialement. Peu d'entre elles s'intéressent, explicitement aux liens qui peuvent exister entre les EPIC et les crises, si ce n'est celle décrite dans [12], basée également sur une analyse visuelle des tracés. Ceci est lié à la difficulté de caractériser quantitativement la statistique des distributions spatiotemporelles des EPIC sur la base des données du patient. Notre approche de l'objectivation de cette « corrélation » intercritique/critique, s'appuie sur des méthodes de traitement du signal pour la détection des EPIC quasi-synchrones sur des observations vectorielles et ainsi marquer les structures cérébrales co-actives, et des approches de fouille de données pour identifier les séquences d'activation reproductibles [13].

Cette façon d'aborder les problèmes posés, permettant d'intégrer d'emblée dans sa démarche, les connaissances

médicales du domaine et d'identifier les questions méthodologiques et technologiques sous-jacentes, conduit à des avancées significatives mais s'avère cependant peu adaptée à l'élaboration d'interprétations ou d'hypothèses physiologiques spécifiques sur les mécanismes à l'origine des observations.

3. Vers une approche coopérative « modèles-données » des questions posées

Il ne s'agit pas de remplacer les approches précédentes mais de les compléter en abordant les problèmes d'un point de vue de la « mécanistique » qui les sous-tend. Dans cette perspective, il est fondamental de disposer de modèles physiologiques paramétriques, intégrant les connaissances anatomiques et/ou physiologiques caractéristiques d'une échelle de description donnée, mais aussi les spécificités des dispositifs physiques d'observation, qui soient capables de reproduire, de manière réaliste, le fonctionnement des objets considérés et de générer les signaux correspondants. Les objectifs visés, l'adéquation avec l'expérimentation, l'état des connaissances et les échelles de représentation auxquelles il se réfère, sont parmi les éléments importants qui guident le choix des formalismes à considérer pour ces modèles. Cette démarche de modélisation suppose des connaissances profondes en physiologie et en biologie. Elle se situe *de facto* aux interfaces de champs disciplinaires relevant de la biologie, de la physique, de la chimie et des mathématiques appliquées au sens large. Les objets qu'elle considère sont souvent interconnectés et leurs dynamiques, non linéaires et non stationnaires, peuvent exhiber des phénomènes de longue dépendance vis-à-vis de systèmes de régulation dont les centres sont distribués. Ceci suppose d'être capable de déployer des modèles dynamiquement reconfigurables en termes de niveau de description, d'échelle d'interprétation et de formalisme de représentation, ceci en lien avec les spécificités du patient. Dans ce schéma, les technologies sont plus qu'un instrument mais font partie intégrante d'un ensemble d'éléments devant évoluer simultanément et de manière coordonnée de sorte que les développements en aval puissent bénéficier de ceux en amont et vice versa.

Les travaux de modélisation que nous menons dans le domaine de la cardiologie s'inscrivent dans cette démarche. La connaissance profonde des mécanismes est transcrite dans un modèle macroscopique discret subdivisé en régions et tissus spécialisés dont la granularité peut être adaptée dynamiquement en fonction des signaux du patient. L'identification des paramètres du modèle, conduite par minimisation de fonctionnelles en s'appuyant sur une algorithmie de type évolutionnaire dans un espace contraint par les connaissances sur le système modélisé, a été menée sur l'ECG de surface [14] et intracardiaque [15]. Bien que le degré de connaissance sur le fonctionnement du cerveau ne soit pas du niveau de celui du cœur, des modélisations à divers niveaux de détail ont été entreprises [16]. En épilepsie, cet axe de recherche a conduit à l'élaboration de plusieurs modèles, physiologiquement fondés, allant du modèle du neurone isolé et de l'ensemble fini de neurones aux modèles de population de neurones [17]. Nos travaux

dans ce cadre s'articulent autour de la modélisation, de structures ou de complexes cérébraux, sous forme de populations de neurones couplées (modèle continu à base d'équations différentielles ordinaires). Les signaux générés par ces modèles reproduisent fidèlement ceux recueillis par la SEEG que ce soit en période de crise ou en phase intercritique [18]. Cette exploitation du modèle, sous l'angle problème direct, s'accompagne de recherches sur les problèmes méthodologiques que la modélisation soulève. Ils sont bien connus mais restent d'actualité. Ils s'articulent autour de questions ayant trait, par exemple, à son domaine de validité, sa complétude, sa topologie, à l'identifiabilité des paramètres du modèle, à sa stabilité et sa sensibilité aux valeurs initiales et aux conditions aux limites. Nos travaux visent la caractérisation dans le plan de phase des trajectoires des modèles et l'identification de leurs paramètres est basée sur des approches de type filtrage de Kalman non linéaire [19] et sur des techniques de résolution des équations différentielles stochastiques [20].

Comme le laisse entrevoir ces deux exemples, des scénarii sur l'installation de pathologies, sur leurs évolutions et sur la portée d'actions extérieures (thérapie, chirurgie, rééducation, ...) peuvent être envisagés. Les paramètres des modèles, l'association entre le traitement de l'information et la modélisation offre la possibilité, par exemple, d'affiner les connaissances sur les mécanismes à l'origine des observations et d'améliorer les protocoles d'acquisition, de mieux caractériser les observables, d'élaborer des algorithmes dédiés et de les guider pour cibler des signatures particulières présentes dans les données. La mise en œuvre de cette coopération « modélisation traitement de l'information » devant conduire à moyen terme à la mise à disposition, sur le terrain clinique, d'outils technologiques permettant l'amélioration de l'aide au diagnostic et à la thérapie. Cette association est un moyen d'intégrer et de mettre à jour de manière continue des savoirs dans des domaines connexes, de questionner les théories existantes, et de pointer des problèmes ouverts pouvant les alimenter. C'est aussi un outil de choix pour aborder des questions difficiles sur l'évaluation des stratégies mises en œuvre à différents niveaux allant de la pertinence des modèles et des algorithmes à l'adéquation de thérapies. Pour être féconde, cette approche oblige à construire une véritable pluridisciplinarité et des partenariats médicaux et industriels solides inscrits dans la durée. Elle requiert aussi une organisation de la recherche sous forme d'un continuum entre la recherche méthodologique et la recherche technologique et de la finaliser autour de projets fédérateurs s'attachant à répondre à des problèmes ciblés en adéquation avec les préoccupations des équipes de recherche clinique partenaires.

Références

[1] J. S. Alpert, K. Thygesen, E. Antman, and J. P. Bassand, "Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction," *J Am Coll Cardiol*, vol. 36, pp. 959-69, 2000.

[2] H. V. Huikuri and T. H. Makikallio, "Heart rate variability in ischemic heart disease," *Auton Neurosci*, vol. 90, pp. 95-101, 2001.

[3] J. Xu, L. G. Durand, and P. Pibarot, "A new, simple, and accurate method for non-invasive estimation of pulmonary arterial pressure," *Heart*, vol. 88, pp. 76-80, 2002.

[4] L. G. Durand and P. Pibarot, "Digital signal processing of the phonocardiogram: review of the most recent advancements," *Crit Rev Biomed Eng*, vol. 23, pp. 163-219, 1995.

[5] Y. Goletsis, C. Papaloukas, D. I. Fotiadis, A. Likas, and L. K. Michalis, "Automated ischemic beat classification using genetic algorithms and multicriteria decision analysis," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, pp. 1717-25, 2004.

[6] A. Hernandez and G. Carrault, "Annulation adaptative de l'activité ventriculaire," 17ème GRETSI, Vannes, France, pp. 591-594, 1999.

[7] L. Senhadji, F. Wang, A. Hernandez, and G. Carrault, "Wavelet extrema representation for QRS-T cancellation and P wave detection," *IEEE Computers in Cardiology*, Memphis, USA, pp. 37-40, 2002.

[8] G. Belforte, R. De Mori, and F. Ferraris, "A contribution to the automatic processing of electrocardiograms using syntactic methods," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 26, pp. 125-36, 1979.

[9] L. Thoraval, G. Carrault, and J. J. Bellanger, "Heart signal recognition by Hidden Markov Models: the ECG case," *Methods Inf Med*, vol. 33, pp. 10-4, 1994.

[10] N. Maglaveras, T. Stamkopoulos, K. Diamantaras, C. Pappas, and M. Strintzis, "ECG pattern recognition and classification using non-linear transformations and neural networks: a review," *Int J Med Inform*, vol. 52, pp. 191-208, 1998.

[11] G. Carrault, M. O. Cordier, R. Quiniou, and F. Wang, "Temporal abstraction and inductive logic programming for arrhythmia recognition from electrocardiograms," *Artif Intell Med*, vol. 28, pp. 231-63, 2003.

[12] J. Janszky, A. Fogarasi, H. Jokeit, R. Schulz, M. Hoppe, and A. Ebner, "Spatiotemporal relationship between seizure activity and interictal spikes in temporal lobe epilepsy," *Epilepsy Res*, vol. 47, pp. 179-88, 2001.

[13] J. Bourien, J. J. Bellanger, F. Bartolomei, P. Chauvel, and F. Wendling, "Mining reproducible activation patterns in epileptic intracerebral EEG signals: application to interictal activity," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, pp. 304-15, 2004.

[14] A. Hernandez, F. Mora, and G. Carrault, "Model based interpretation of cardiac beats by evolutionary algorithms : signal and model interaction," *Artificial Intelligence in Medecine*, vol. 26, pp. 211-235, 2002.

[15] A. Defontaine, A. Hernandez, and G. Carrault, "Modèle de connaissances pour l'interprétation d'un électrogramme," GRETSI, Louvain, Belgique, 2005.

[16] R. D. Traub and R. Dingledine, "Model of synchronized epileptiform bursts induced by high potassium in CA3 region of rat hippocampal slice. Role of spontaneous EPSPs in initiation," *J Neurophysiol*, vol. 64, pp. 1009-18, 1990.

[17] W. J. Freeman, "Linear analysis of the dynamics of neural masses," *Annu Rev Biophys Bioeng*, vol. 1, pp. 225-56, 1972.

[18] F. Wendling, F. Bartolomei, J. J. Bellanger, and P. Chauvel, "Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition," *Eur J Neurosci*, vol. 15, pp. 1499-508, 2002.

[19] J. J. Bellanger and F. Wendling, "Modélisation et identification de modèles neuronaux pour l'épilepsie," GRETSI, Paris, France, pp. 245-248, 2003.

[20] J. J. Bellanger, "Mesure de l'excitation et de l'inhibition dans le tissu neuronal en épilepsie par identification d'un modèle dynamique non linéaire d'activité EEG," GRETSI, Louvain, Belgique, 2005.